

# 解读 NIA - AA 新理解对于阿尔茨海默病的 二级预防理念影响

韩 璎

〔作者简介〕 韩璎,神经病学教授,主任医师,博士生导师。2000 年 10 月经国家教委选派,赴法国里尔大学 Roger Salengro 医院神经病学系与记忆中心深造。主要从事脑血管病及老年痴呆临床诊疗和认知障碍的神经影像学研究工作。迄今为止共发表专业论文 40 篇,其中 SCI 收录论文 15 篇,单篇论文最高影响因子 14.483 分,文章被引次数 206 次。担任国内外多家学术期刊的编委。先后主持国家自然科学基金资助项目 2 项、省部级科研项目 5 项。

〔中图分类号〕 R749

〔文献标识码〕 A

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的临床诊断标准始于 1984 年美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所 - 阿尔茨海默病及相关疾病研究会(the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS - ADRDA)版本<sup>[1]</sup>。20 多年过去了,随着人们对于 AD 疾病的理解以及对其病理生理过程检测能力的提高,对于疾病的临床谱的概念发生了翻天覆地的变化<sup>[2,3]</sup>。鉴于此,美国国立衰老研究院和阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA - AA)于 2011 年对 AD 诊断提出了临床与研究用的双重标准。临床标准主要根据患者的核心临床症状,结合神经系统的体格检查和神经心理检查进行诊断,研究用的标准不建议用于临床诊断,对源于阿尔茨海默病的轻度认知障碍(mild cognitive impairment due to AD, MCI due to AD)和阿尔茨海默病痴呆(dementia due to AD)的临床诊断是否要加入神经病理标志物的检测,由临床医师根据情况决定。

## 一、NIA - AA 2011 AD 诊断新概念

NIA - AA 2011 标准分 3 个阶段的诊断标准和一个总的介绍,明确提出了 AD 是一个连续发展的病理生理综合征,包括 AD - P (AD pathophysiological

process) 和 AD - C (AD clinically observable syndromes) 阶段<sup>[4]</sup>。AD - P 阶段即 AD 的临床前阶段;AD - C 阶段包括 AD 痴呆阶段<sup>[5]</sup>和 AD 轻度认知障碍阶段<sup>[6]</sup>。AD 的临床前阶段<sup>[7]</sup>又分为以下 3 期:1 期:淀粉样蛋白沉积期,没有临床症状。此期可检测到脑脊液 A $\beta$ 42 减低,PIB - PET 可在活体上看到 A $\beta$  沉积。2 期:淀粉样蛋白沉积和神经元变性期,同样也没有临床症状。此期逐渐出现突触失能,胶质细胞增生,神经元变性和死亡。影像检查中 FDG - PET 可首先看到颞顶叶葡萄糖代谢减低,SPECT 可见颞顶叶血流灌注减低,功能磁共振成像局部脑区功能连接异常,然后脑脊液总 tau 蛋白/磷酸化 tau 蛋白增高,最后出现结构 MRI 皮层变薄、海马萎缩等。3 期:除淀粉样蛋白沉积和神经元变性外,可见极轻微的认知下降,此期即目前国际上提出的主观认知障碍期(subjective cognitive impairment, SCI),是研究 AD 修饰性治疗的关键期,需要大量细化的神经心理量表检查来完善临床诊断,已有多项实验利用 AD 病理生理标志物对 SCI 进行了相关研究<sup>[8-11]</sup>。到了 AD 的临床前阶段的 3 期,几年内就会进入 AD - C 阶段<sup>[7]</sup>。队列研究显示 AD - P 阶段早于 AD - C 阶段 10 年或者更长。那么在这漫长的 AD - P 阶段,如果能够找到 AD - P 与 AD - C 的对应关系,将为 AD 治疗打开关键的时间窗<sup>[7]</sup>。

虽然假设 AD 病理改变最早出现的是 A $\beta$  沉积,但是很有可能 A $\beta$  沉积对于 AD - P 外显是必要条件,但是不充分,可能上游标志物(A $\beta$  聚集)和下游标志物(突触失能/神经元变性)共同起作用,才会导致 AD 外显,临床发病(即进入 AD - C 阶段)。因此,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30970823,31371007);北京市科委首都市民健康培育项目(Z131100006813022);神经内科国家临床重点专科基金资助项目

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科、北京脑重大疾病研究院阿尔茨海默病研究所

通讯作者:韩璎,电子信箱:sophiehanying@gmail.com

下游标志物一旦出现,距离 AD - C 的时间间距只有几年。有研究显示,AD 临床前阶段的 2 期中,AD 生物标志物的进展与此后临床症状的恶化程度是平行的。有趣的是,某个年龄段认知正常人群尸检 A $\beta$  阳性的比例与 10 年后患 AD 人群比例极相似。由此推断,是否凡是脑内有 A $\beta$  聚集的人,只要活得足够长,早晚都会外显呢?那么有哪些因素可能会改变 AD - P 向 AD - C 的转化呢?

## 二、影响 AD - P 向 AD - C 转化的可能因素

首先来看一下可以加速转化的因素,年龄相关脑疾病,血管病的危险因素,如高血压、高脂血症、糖尿病可以直接增加老化脑受 AD 病理影响<sup>[12]</sup>。抑郁症、淡漠和慢性心理压力也可以加剧 AD 临床前阶段向有症状阶段(MCI 和 AD 痴呆阶段)转化的速度<sup>[13]</sup>。特殊环境如脑外伤是否可以加速已有 AD 临床前期病理生理标志物的人向有症状阶段转化尚不明确。AD 临床前阶段的 APOE $\epsilon$ 4 携带者、APOE $\epsilon$ 4 基因可以增加其转化速度,家族性 AD 的三大突变基因 APP/PS1/PS2 携带者,随着年龄的增长几乎一定会发展成痴呆。相反,还有可以改变 AD 进程的正性的一面,包括脑储备与认知储备<sup>[14]</sup>。所谓脑储备是指较大的突触密度或者较多的健康神经元使脑耐受病理打击的能力;所谓的认知储备即脑受到病理侵袭后选择改变脑网络或者认知策略的能力。因此提高脑储备与认知储备,增加体力锻炼,适当的休闲与从事社交活动可以降低 AD - P 外显风险。教育水平与社会经济地位高的个体,可以耐受 AD - P 更长的时间,可是一旦失代偿后,向 AD - C 转化的速度会更快<sup>[15]</sup>。那么如何可以更有效地预防 AD 的发生、发展呢?

## 三、AD 的二级预防

目前,针对人体多种疾病进行的是三级预防。一级预防称为病因预防,是在疾病尚未发生时针对致病因素(或危险因素)采取措施,也是预防疾病和消灭疾病的根本措施;二级预防即三早预防:早期发现、早期诊断和早期治疗;三级预防是防病情加重和防疾病复发。由于阿尔茨海默病的病理特点,到了 AD 痴呆期是不可逆转的,因此,AD 的一级预防和二级预防就显得尤为重要。

AD 的一级预防与某些重大疾病,如心脑血管疾病和癌症等疾病的一级预防类似,在临床前治疗将会最大获益。众所周知,症状不是诊断疾病的必要条件。高脂血症可以导致动脉硬化,血管内膜增厚,斑

块形成,最终导致心脑血管疾病。患者只有到了临床发病期,才会出现临床症状。如果在高脂血症阶段,通过实验室检查发现血脂增高后即进行干预,将可以有效地避免心脑血管疾病发生。直肠原位癌可以通过直肠镜检发现,在患者并没有任何临床症状的时候,发现病变并进行手术根除。仅通过实验室检查即可诊断高血压、高脂血症、2 型糖尿病和骨质疏松症。普遍存在的中年高血压、高脂血症、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、吸烟、酗酒等这些脑血管病的危险因素,也是 AD 的危险因素,将增加老年期 AD 的发生率。如果我们对于 AD 也能够向对心脑血管疾病和癌症那样重视,进行人口健康宣传教育与筛查,有效的一级预防将会大大减缓 AD 的发生与发展。对于 AD 病理生理标志物的筛查和干预将延缓其 50% 进程,把 65 岁人群患 AD 的风险从 10.5% 降到 5.7%<sup>[7]</sup>。

AD 的二级预防,即对于 MCI 的预防,此阶段是否需要用药,目前国内外还没有明确的指南推荐。根据 NIA - AA 对于 AD 诊断的推荐可以看出,AD 的轻度认知障碍阶段与痴呆阶段是疾病连续的病理生理过程的不同阶段,在 AD 的轻度认知障碍阶段就可以检测到导致 AD 发病的病理生理标志物,只是严重程度与临床症状相关,介于 AD 痴呆与 SCI 之间<sup>[5]</sup>。如果能在 AD 的轻度认知障碍阶段开始用于 AD 痴呆阶段的胆碱酯酶抑制剂等药物治疗,是否可以改善患者的认知症状、延缓痴呆的发生呢?临床实践中,我们得到的答案是肯定的。

科学研究的最终目的是要回归社会,服务大众。首都医科大学宣武医院神经内科主任、北京脑重大疾病研究院阿尔茨海默病研究所所长、中华医学会神经病学分会前组委、中国医师学会神经病学分会组委贾建平教授指出,脑血管病可以二级预防,AD 也可以像脑血管病一样进行二级预防。如果能够通过我们的大力宣传,使得 AD 二级预防的理念深入人心,在人群中真正做到对于 AD 的早发现、早诊断和早治疗,将会大大降低 AD 痴呆的发生率,减轻社会与患者家庭的经济与精神上的负担。

## 参考文献

- 1 McKhann G, Drachman D, Folstein M, *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS - ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease [J]. *Neurology*, 1984, 34: 939 - 944
- 2 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS - ADRDA criteria [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 734 - 746
- 3 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* Revising the definition of

- Alzheimer's disease: a new lexicon [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 1118 - 1127
- 4 Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, *et al.* Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7: 257 - 262
- 5 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7: 263 - 269
- 6 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7: 270 - 279
- 7 Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, *et al.* Towards defining the preclinical stage of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7: 280 - 292
- 8 Reisberg B, Gauthier S. Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre - mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease [J]. *Int Psychogeriatr*, 2008, 20: 1 - 16
- 9 Visser PJ, Verhey F, Knol DL, *et al.* Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 9: 619 - 627
- 10 Argonde C. van Harten, Pieter Jelle, *et al.* Cerebrospinal fluid Aβ42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints [J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9: 481 - 487
- 11 Buckley R, Saling MM, Ames D, *et al.* Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age [J]. *International Psychogeriatrics*, 2013, 25(8): 1307 - 1315
- 12 Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66: 300 - 305
- 13 Onyike CU, Sheppard JM, Tschanz JT, *et al.* Epidemiology of apathy in older adults: the Cache County Study [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2007, 15: 365 - 375
- 14 Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, *et al.* Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2007, 69: 1911 - 1920
- 15 Wilson RS, Barnes LL, Aggarwal NT, *et al.* Cognitive activity and the cognitive morbidity of Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2010, 75: 990 - 996 (收稿日期:2014 - 05 - 12)  
(修回日期:2014 - 05 - 15)

(上接第 6 页)

## 参考文献

- 1 Eager RM, Nemunaitis J. Clinical development directions in oncolytic viral therapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2011, 18(5): 305 - 317
- 2 Guo ZS, Thorne SH, Bartlett DL. Oncolytic virotherapy: molecular targets in tumor - selective replication and carrier cell - mediated delivery of oncolytic viruses [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1785(2): 217 - 231
- 3 Ogbomo H, Michaelis M, Geiler J, *et al.* Tumor cells infected with oncolytic influenza A virus prime natural killer cells for lysis of resistant tumor cells [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2010, 199(2): 93 - 101
- 4 Hale BG, Randall RE, Ortín J, *et al.* The multifunctional NS1 protein of influenza A viruses [J]. *J Gen Virol*, 2008, 89(10): 2359 - 2376
- 5 Efferson CL, Tsuda N, Kawano K, *et al.* Prostate tumor cells infected with a recombinant influenza virus expressing a truncated NS1 protein activate cytolytic CD8<sup>+</sup> cells to recognize noninfected tumor cells [J]. *J Virol*, 2006, 80(1): 383 - 394
- 6 Sturlan S, Sachet M, Baumann S, *et al.* Influenza A virus induces an immediate cytotoxic activity in all major subsets of peripheral blood mononuclear cells [J]. *PLoS One*, 2009, 4(1): e4122
- 7 Li W, Wang G, Zhang H, *et al.* Effects of NS1 variants of H5N1 influenza virus on interferon induction, TNFα response and p53 activity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(3): 235 - 242
- 8 Kochs G, Martínez - Sobrido L, Lienenklaus S, *et al.* Strong interferon - inducing capacity of a highly virulent variant of influenza A virus strain PR8 with deletions in the NS1 gene [J]. *J Gen Virol*, 2009, 90(12): 2990 - 2994
- 9 van Rikxoort M, Michaelis M, Wolschek M, *et al.* Oncolytic effects of a novel influenza A virus expressing interleukin - 15 from the NS reading frame [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36506
- 10 Weiss R, Sachet M, Zinngrebe J, *et al.* IL - 24 sensitizes tumor cells to TLR3 - mediated apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(6): 823 - 833
- 11 de Goede AL, Boers PH, Dekker LJ, *et al.* Characterization of recombinant influenza A virus as a vector for HIV - 1 p17Gag [J]. *Vaccine*, 2009, 27(42): 5735 - 5739
- 12 Krammer F, Schinko T, Messner P, *et al.* Influenza virus - like particles as an antigen - carrier platform for the ESAT - 6 epitope of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *J Virol Methods*, 2010, 167(1): 17 - 22
- 13 He Q, Martinez - Sobrido L, Eko FO, *et al.* Live - attenuated influenza viruses as delivery vectors for Chlamydia vaccines [J]. *Immunology*, 2007, 122(1): 28 - 37
- 14 Langley WA, Bradley KC, Li ZN, *et al.* Induction of neutralizing antibody responses to anthrax protective antigen by using influenza vectors: Implications for disparate immune system priming pathways [J]. *J Virol*, 2010, 84(16): 8300 - 8307
- 15 Pistoia V, Morandi F, Pezzolo A, *et al.* MYCN: from oncoprotein to tumor - associated antigen [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 174
- 16 Sedova ES, Shcherbinin DN, Migunov AI, *et al.* Recombinant influenza vaccines [J]. *Acta Naturae*, 2012, 4(4): 17 - 27
- 17 Palucka K, Ueno H, Fay J, *et al.* Dendritic cells and immunity against cancer [J]. *J Intern Med*, 2011, 269(1): 64 - 73
- 18 Galluzzi L, Senovilla L, Vacchelli E, *et al.* Trial watch: Dendritic cell - based interventions for cancer therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(7): 1111 - 1134 (收稿日期:2014 - 01 - 03)  
(修回日期:2014 - 01 - 18)